

УДК 577.24

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ МИТОХОНДРИЙ. ДЕЙСТВИЕ SkQ1

Обзор

© 2015 Л.Е. Бакеева

*НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва; факс: +7(495)939-3181,
электронная почта: bakееva@belozersky.msu.ru*

Поступила в редакцию 07.07.15

На протяжении многих лет исследователи пытались выявить особые ультраструктурные состояния митохондрий, связанные со старением. Эти исследования не привели к определенным результатам. В настоящее время эта проблема вновь актуальна в связи с развитием митохондриальной теории старения и разработкой нового класса антиоксидантов – митохондриально-направленных антиоксидантов. Целью настоящего обзора является краткое обсуждение экспериментальных работ, результаты которых, с нашей точки зрения, позволяют составить наиболее объективное представление о возрастзависимых изменениях ультраструктуры митохондрий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, ультраструктура митохондрий, возрастзависимые изменения.

Старение – одна из биологических проблем, постоянно вызывающая огромный интерес. Еще в 1960-х гг. с развитием ультраструктурных исследований клетки важную роль в процессах старения стали отводить факторам на субклеточном уровне. Возникла точка зрения, что старение является выражением событий, разыгрывающихся непосредственно в цитоплазме клетки [1].

Это представление положило начало исследованиям ультраструктуры клетки и ее органелл при старении. Среди всех органелл клетки именно митохондрии претерпевают наибольшие ультраструктурные изменения при старении. Чрезвычайно заманчивым казалось, основываясь на важной роли митохондрий в метаболизме и учитывая высокодинамичные и функционально-зависимые параметры как расположения митохондрий в клетке, так и их внутренней организации, выявление характерного ультраструктурного состояния митохондрий, указывающего на процесс старения. К настоящему времени работ, посвященных возраст-зависимым изменениям ультраструктуры клетки, накопилось довольно много, однако, общепринятыми ультраструктурными признаками, однозначно указывающими на старение, являются: накопление липофусциновых гранул и появление миелоноподобных образований (электрон-

но-плотных многослойных концентрических структур).

Согласно множественным публикациям, возрастзависимые изменения ультраструктуры митохондрий различных тканей (в том числе миокарда и скелетной мышцы) однотипны: набухание митохондрий, редукция крист, просветление матрикса, повреждение митохондриальных мембран [2–7]. Методами морфометрического ультраструктурного анализа также показано, что при старении в миокарде хомячка уменьшается величина отношения поверхности внутренней митохондриальной мембраны к объему митохондрий [8], а у мышей линии C57BL/6 наблюдается укорочение длинной оси и удлинение короткой оси митохондрий [9]. Анализ биопсийного материала скелетной мышцы пожилых людей (69–70 лет) показал снижение числа митохондрий в субсарколеммальной области [10] и межфибриллярных митохондрий [11]. Томанек и Карлсон [12] провели подробное исследование ультраструктуры миокарда молодых (3–6 мес.) и старых (27–28 мес.) крыс и не обнаружили таких возрастзависимых изменений митохондрий, как фрагментация крист и уменьшение плотности матрикса. В то же время они описали возникновение в субсарколеммальной области значительных скоплений митохондрий, отличающихся по своей ультраструктуре от основной попу-

ляции митохондрий. Рива и соавт. [13], исследуя методом сканирующей электронной микроскопии ультраструктуру митохондрий миокарда крыс при старении, также не обнаружили деструктивных изменений крист.

Перспективным в этом направлении является изучение старения на уровне ультраструктуры клетки и ее органелл в летательной мышце насекомых. Впервые в 1943 г. Вильямс с соавт. [14] показали (экспериментально) заметное снижение с возрастом летательной активности насекомых. В классическом исследовании Сэктора и Шимады [15] возраст-зависимых изменений морфологии митохондрий в летательной мышце мясной мухи *Phormia regina* продемонстрирована дегенерация митохондрий, которая характеризуется локальной реорганизацией участков внутренней митохондриальной мембраны в миелоноподобные структуры. В дальнейшем миелоноподобные образования охватывают все пространство митохондрий, приводя к разрушению структуры митохондрий [16] (рис. 1). Эти изменения митохондрий не связаны с лизосомальной активностью, характеризуются отсутствием оксидазной активности в измененных участках митохондрий, в то время как в интактных зонах митохондрий цитохром-оксидазная активность сохраняется.

Эти особенности ультраструктуры митохондрий, возникающие в большинстве митохондрий летательной мышцы насекомых при старении, отражают частичную дисфункцию митохондрий, как можно предположить, влияющую на летательную активность насекомых. Механизм возраст-зависимого повреждения митохондрий летательной мышцы долго оставался невыясненным.

В настоящее время основным компонентом в развитии процесса старения рассматривается окислительный стресс.

Согласно этим представлениям, в основе возраст-зависимого повреждения ткани и старения лежит действие окислительного стресса и повышенная продукция активных форм кислорода (АФК). Митохондрии считаются основным источником АФК, поэтому их функциональные и структурные характеристики связывают с митохондриальной теорией старения (частный случай свободнорадикальной теории) [17].

На основе современных представлений о механизмах старения Д. Уолкер и С. Бензер [18] исследовали влияние кислородного стресса на *Drosophila*/штамм *white*¹¹¹⁸/. Оказалось, что воздействие гипероксидов в течение 4 дней на 3–4-дневных особей дрозофилы приводит к появлению в 35% митохондрий летательной мышцы, характерных для старения изменений ультра-

структуры митохондрий. После 7 дней воздействия гипероксидов происходят характерные деструктивные изменения в 62% митохондрий, в то время как у контрольных особей таких изменений не было или были единичными.

В возникших в этих экспериментальных условиях дефектных по ультраструктуре зонах митохондрий (миелоноподобных образованиях) цитохром-оксидазная активность не выявлялась, в то время как в нативной части митохондрий реакция была положительной. Авторы сделали вывод, что возникновение в митохондриях миелоноподобных образований под действием кислородного стресса связано с появлением дефектов в компонентах дыхательной цепи, локальной потерей цитохром *c*-оксидазной активности и конформационными изменениями цитохрома *c*.

Таким образом, на летательной мышце насекомых впервые экспериментально показано определяющее влияние кислородного стресса на развитие возраст-зависимых изменений ультраструктуры митохондрий.

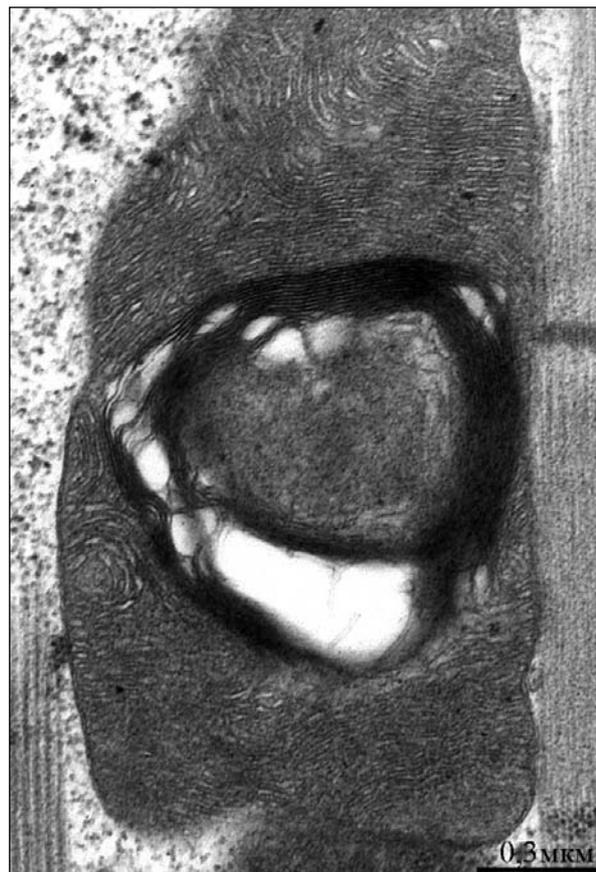


Рис. 1. Ультраструктура митохондрий летательной мышцы *D. melanogaster* в возрасте 52 дня

В связи с исследованиями роли окислительного стресса в развитии старения организма возник значительный интерес к созданию специфических митохондриальных антиоксидантов — антиоксидантов, избирательно направленных на митохондрии, предотвращающих токсическое действие АФК.

В.П. Скулачев предложил использовать антиоксиданты, конъюгированные с катионами, которые способны проникать через мембраны и эффективно нейтрализовать АФК в митохондриях — новый тип антиоксидантов (SkQ). Экспериментально были отобраны производные SkQ с наибольшей проникающей способностью, в частности, SkQ1 [19–20].

Эксперименты на *Drosophila melanogaster* [21–23] показали, что SkQ1 увеличивает продолжительность жизни особей без соответствующего возрасту снижения активности, при этом митохондрии летательной мышцы имеют более нативную ультраструктуру. Сравнительные исследования состояния ультраструктуры митохондрий летательной мышцы с возраста 1,5 дня и через каждые 10 дней в течение всего периода жизни (65–70 дней) у особей дрозофил, получавших и не получавших SkQ1 (в течение всей жизни), показали, что у мух, получавших SkQ1, количество деструктивных изменений и степень их проявления ниже, чем у мух, не получавших SkQ1 (рис. 2).

Известно, что наиболее страдают от окислительного повреждения мозг и мышечная ткань [4], поэтому экспериментальные исследования на этих тканях представляют большой интерес. Опыты, проведенные на крысах *Wistar* после ишемии/реперфузии сердца *in vivo* (модель инфаркта), выявили значительное уменьшение ишемической зоны миокарда у животных после скармливания SkQ1 в течение 3-х недель. Ультраструктура митохондрий в этой зоне соответствовала ультраструктуре митохондрий контрольных животных, в то время как крысы, не получавшие SkQ1, ишемия/реперфузия приводила к сильному повреждению всех структурных элементов кардиомиоцита, значительному нарушению ультраструктуры митохондрий [23].

На моделях *in vivo* (крысах линии *Wistar* и линии *OXYs* в возрасте двух лет, получавших в течение всей жизни (начиная с 3 месяцев) SkQ1), не удалось наблюдать предотвращение развития возраст-зависимых изменений ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов, скелетной мышцы.

Крысы линии *OXYs* имеют генетически обусловленный дефект метаболизма — у них снижена устойчивость к окислительному стрессу, что приводит к развитию синдрома ускоренного старения. Предполагается, что в основе па-

тогенеза преждевременного старения крыс линии *OXYs* лежат нарушения структуры и функции митохондрий. Максимальная продолжительность жизни этих животных снижена на 28% [24].

Обнаруженные на крысах *Wistar* и *OXYs* возрастзависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов не соответствуют известным в литературе изменениям ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов при старении, а также изменениям при различных патологических состояниях миокарда: гипоксии, ишемии, гипертрофии и различных кардиомиопатиях [25]. Изменения затрагивают как общую морфологию всей популяции митохондрий, так и ультраструктуру отдельных митохондрий. Изменения всей популяции митохондрий выявляются только в отдельных кардиомиоцитах: митохондрии очень мелкие с электронно-светлым матриксом и небольшим количеством крист, располагаются в виде скопления среди миофибрилл. В соседних, контактирующих кардиомиоцитах таких изменений нет. У крыс линии *OXYs* такие изменения встречаются чаще и более выражены, чем у крыс линии *Wistar*.

Деструктивных изменений ультраструктуры отдельных митохондрий, наблюдаемых в летательной мышце насекомых в кардиомиоцитах старых крыс *Wistar* и *OXYs* нет. Изменения подвержены, в основном, субсарколеммальные митохондрии. В митохондриях кардиомиоцитов старых крыс кристы внутренней митохондриальной мембраны утрачивают правильное, взаимно параллельное расположение, возникают локальные миелиноподобные концентрические образования или отдельные стопки мембран. Пространство матрикса значительно увеличено и заполнено зернистым материалом [25].

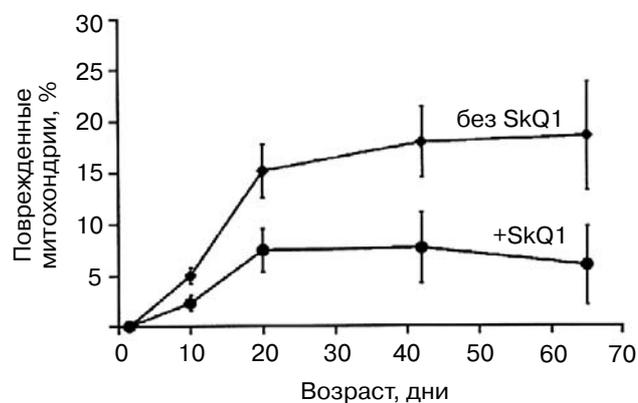


Рис. 2. Действие SkQ1 на ультраструктурные изменения митохондрий

В скелетной мышце старых крыс *Wistar* и *OXYS* также обнаружены изменения ультраструктуры митохондрий. Морфологическая организация митохондрий не соответствует хорошо известной ультраструктуре митохондрий скелетных мышц (рис. 3). Возникают необычные протяженные змеевидные структуры с локальными расширениями. Эти структуры образованы расположенными вдоль двумя—тремя протяженными кристами, чередующимися с локальными расширениями. Последние — это значительно увеличенное межмембранное пространство, которое содержит концентрические слои крист и заполнено гомогенным веществом. Обычно межмембранное пространство митохондрий электронно-прозрачное. В то же время межфибрилярные митохондрии этих волокон таких изменений ультраструктуры не имеют. Такие атипичные митохондрии встречались только в суб-

сарколеммальной области отдельных красных мышечных волокон и, в основном, у крыс линии *OXYS*. В большинстве же красных мышечных волокон, как крыс *Wistar*, так и *OXYS*, субсарколеммальные митохондрии также имеют значительные изменения, но не такие разительные. Во всех митохондриях возникают обширные области межмембранного пространства, лишенные крист, заполненные гомогенным содержимым более низкой электронной плотности, чем пространство матрикса. Кристы частично утрачивают взаимопараллельное расположение, образуя звездчатые структуры (рис. 4).

Ультраструктурные признаки развития атипичных изменений митохондрий обнаруживаются уже у 3-месячных крыс *OXYS* [25]. Эти ультраструктурные данные хорошо согласуются с представлениями о том, что ключевым фактором преждевременного старения крыс *OXYS* яв-

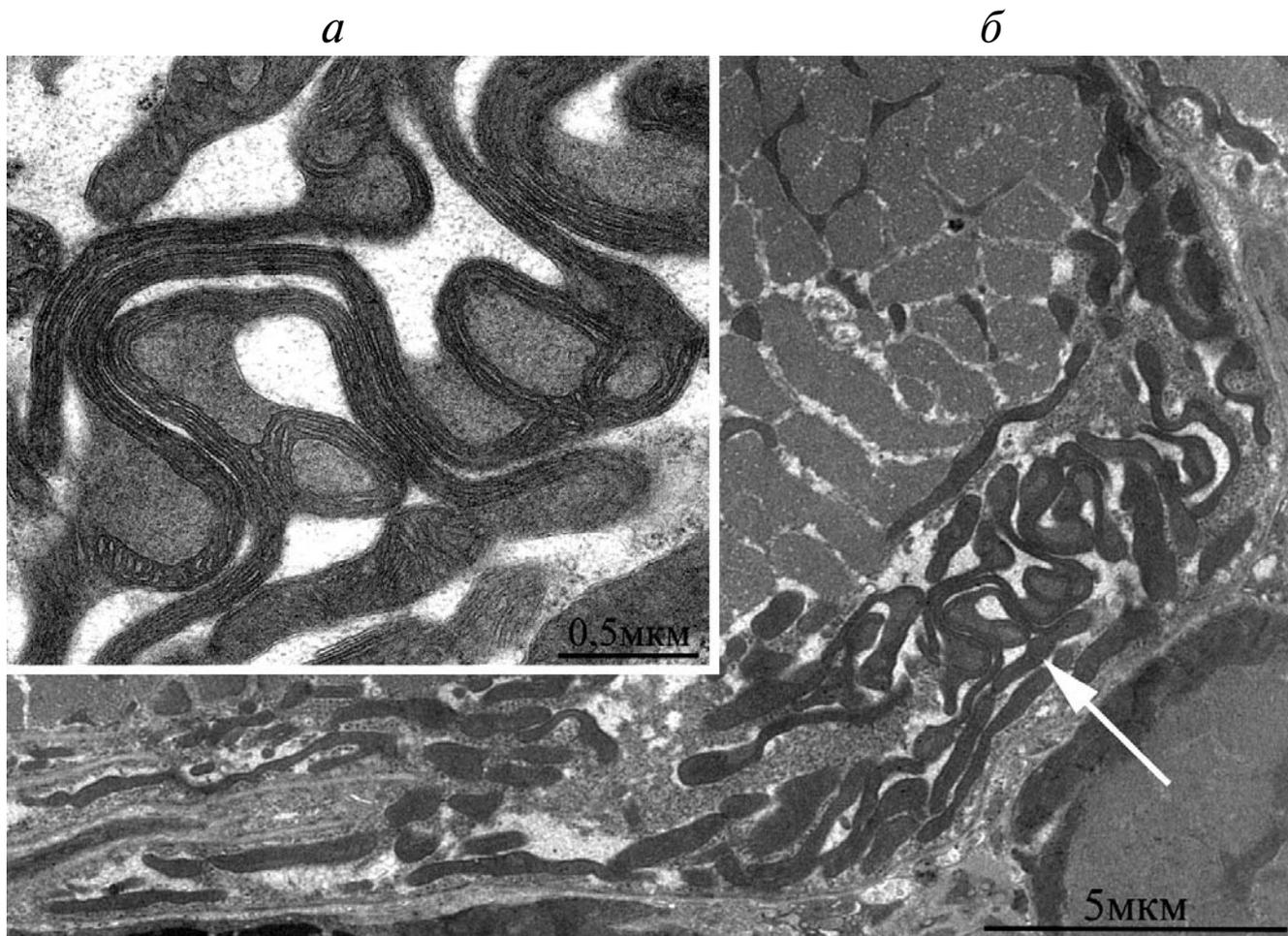


Рис. 3. Скопление атипичных митохондрий в субсарколеммальной области красного мышечного волокна крыс линии *OXYS* в возрасте 24 мес. *а* — Обзорная фотография; стрелкой показана группа митохондрий, представленная на рис. *б* на большем увеличении

ляются нарушения структуры и функции митохондрий, которые возникают уже в возрасте 2–3 мес. и затем усиливаются [26]. Можно предположить, что SkQ1 не предотвращает развитие возраст-зависимых атипичных изменений ультраструктуры митохондрий мышечной ткани поскольку изменения ультраструктуры митохондрий возникают значительно раньше, чем начинается скормливание животным SkQ1. В то же время SkQ1 влияет на функционально-зависимые изменения внутренней ультраструктуры межфибриллярных митохондрий скелетной мышцы при старении у крыс *Wistar* и *OXYs* [27]. У животных (возраст 24 мес.), принимавших с едой препарат SkQ1, ультраструктура межфибриллярных митохондрий соответствовала энергизованному состоянию в отличие от деэнергизованной ультраструктуры межфибриллярных митохондрий контрольной группы животных.

Линия преждевременно стареющих крыс *OXYs* является уникальной моделью изучения старения органа зрения [26].

У 11-месячных крыс *OXYs* (в условиях развития диагностированной ретинопатии) ультраструктура митохондрий пигментного эпителия не претерпевала изменений. У животных того же возраста в результате лечения SkQ1, снижающего проявления ретинопатии, в пигментном эпителии возникает мощно развитая система митохондриального ретикулума, при этом ультраструктура митохондрий не меняется [28].

Ультраструктура митохондрий ацинарных клеток слезной железы, ответственных за возникновение у стареющих животных состояния, характерного для синдрома «сухого глаза» остается без изменения вплоть до полного разрушения ацинарных клеток, несмотря на значительные возрастзависимые изменения ткани слезной железы [29].

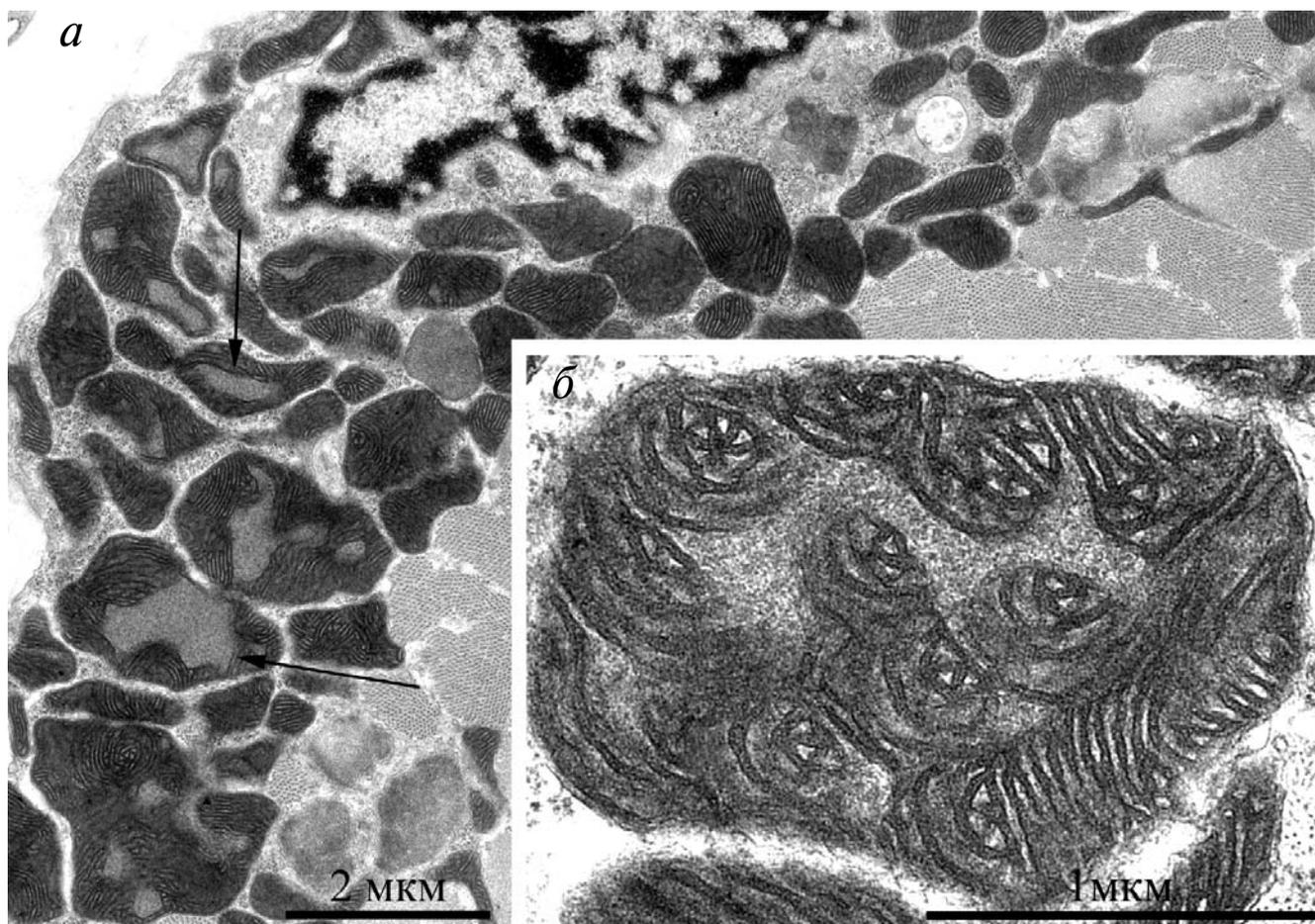


Рис. 4. Ультраструктура митохондрий субсарколеммальной области красного мышечного волокна крыс линии *OXYs* в возрасте 24 мес. *a* – Обзорная фотография, стрелками показаны увеличенные области межмембранного пространства; *б* – ультраструктура отдельной митохондрии при большем увеличении

Таким образом, исследования ультраструктуры различных тканей у одного и того же животного показывают, что в клетках разных тканей реакция митохондрий на процесс старения различна. Так, у крыс *Wistar* и *OXYs* при старении происходят значительные изменения не только ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов, скелетной мышцы, но в тканях глаза: пигментном эпителии слезной железы, ответственных за развитие обусловленных возрастом патологий, ультраструктурных изменений митохондрий не происходит.

Авторы работы [30], сравнивая возраст-зависимые изменения митохондрий различных тканей у одной и той же особи, отмечают, что эти изменения митохондрий встречаются более часто в скелетной мышце, чем в митохондриях лимфоцитов.

В то же время у крыс *Sprague-Dawley* (возраст 25,5 мес.) в отдельных ацинусах слезной железы обнаруживаются значительные изменения ультраструктуры митохондрий. В таких ацинусах пространство всех ацинарных клеток полностью заполнено увеличенными в размере, плотно расположенными митохондриями. Обычно же в ацинарных клетках *Sprague-Dawley* (так же, как и *Wistar* и *OXYs*) независимо от возраста, количество митохондрий незначительно, они мелкие, кристы единичные (рис. 5).

Образование значительных скоплений митохондрий при старении к настоящему времени известно в основном только для миокарда и скелетной мышцы [12, 31]. Авторы рассматривают эти изменения как пролиферацию, структурную реакцию ткани на дисфункцию митохондрий при старении. Авторы так же указывают на значительные ультраструктурные отличия пролиферации митохондрий при старении от хорошо известной в литературе гипертрофии или гиперплазии митохондрий для различных кардиомиопатий и других патологических процессов [30–36].

Рассмотренные здесь возраст-зависимые изменения ультраструктурной организации митохондрий различных тканей при старении в известной мере являются условными. Среди огромного числа работ, посвященных структурной и функциональной организации митохондрий при старении всегда можно найти работы, результаты которых не соответствуют предложенным здесь представлениям о возрастзависимых изменениях ультраструктуры митохондрий. Ультраструктурные изменения митохондрий при старении изучены в меньшей степени, чем функциональные, вследствие чего, во многих работах, убедительно демонстрирующих обусловленные возрастом функциональные изменения митохондрий, зачастую приводятся неубедительные ультраструктурные данные [37–39].

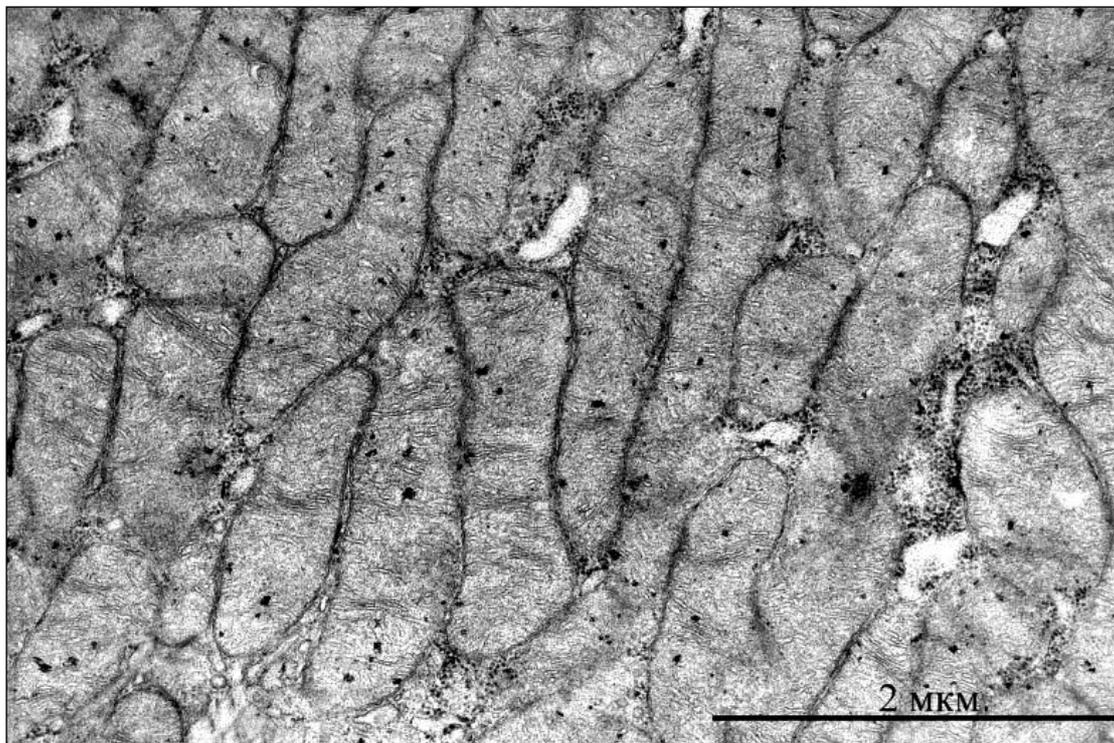


Рис. 5. Ультраструктура митохондрий ацинусов крыс *Sprague-Dawley* в возрасте 25,5 мес.

Также часто при анализе ультраструктуры митохондрий при заболеваниях, обусловленных старением используется ненативный материал [40].

Анализируя результаты рассмотренных исследований, однозначно можно заключить, что универсального единого для всех тканей ультраструктурного состояния митохондрий, являющегося характерным признаком старения, нет. Но, в то же время в каждой отдельной ткани выявляются осо-

бые функционально-зависимые ультраструктурные состояния митохондрий, указывающие на процесс старения. Данные ультраструктурных исследований возраст-зависимых изменений митохондрий чрезвычайно важны для анализа эффективности митохондриально-направленных антиоксидантов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 14-24-00107).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pollicard, A., and Bessis, M. (1968) *Elements de pathologie cellulaire*, Paris, MASSON et Cie, p. 348.
- Martin, L., Feldman, M.L., and Navaratnam, V. (1981) Ultrastructural changes in atrial myocardium of the ageing rat, *J. Anat.*, **133**, 7–17.
- Beregi, E., Regius, O., Huttli, T., and Gobl, Z. (1988) Age-related changes in the skeletal muscle cells, *Z. Gerontol.*, **21**, 83–86.
- Brunk, U.T., and Terman, A. (2002) The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging, *Eur. J. Biochem.*, **269**, 1996–2002.
- Бакарев М.А., Непомнящих Л.М. (2004) Структурные проявления нарушений митохондриальной функции в скелетных мышцах у преждевременно стареющих крыс OXYS, *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **138**, 674–679.
- Feher, J., Kovacs, I., Artico, M., Cavallotti, C., Papale, A., and Gabrieli, C.B. (2006) Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration, *Neurobiol. Aging*, **27**, 983–993.
- Corsetti, G., Pasini, E., D'Antona, G., Nisoli, E., Flati, V., Assanelli, D., Dioguardi, F.S., and Bianchi, R. (2008) Morphometric changes induced by amino acid supplementation in skeletal and cardiac muscles of old mice, *Am. J. Cardiol.*, **101**, 26–34.
- Sachs, H., Colgan, J., and Lazarus, M.L. (1977) Ultrastructure of the aging myocardium: a morphometric approach, *Am. J. Anat.*, **150**, 63–72.
- Cheng, Z., Ito, S., Nishio, N., Thanasegaran, S., Fang, H., and Isoe, K. (2013) Characteristics of cardiac aging in C57BL/6, *Exp. Gerontol.*, **48**, 341–348.
- Crane, J.D., Devries, C., Safdar, A., Hamadeh, M.J., and Tarnopolsky, M.A. (2010) The effect of aging on human skeletal muscle mitochondrial and intramyocellular lipid ultrastructure, *J. Gerontol.*, **65**, 119–128.
- Orlander, J., Kiessling, K., Larsson, L., Karlsson, J., and Aniansson, A. (1978) Skeletal muscle metabolism and ultrastructure in relation to age in sedentary men, *Acta Physiol. Scand.*, **104**, 249–261.
- Tomanek, R., and Karlsson, U.L. (1973) Myocardial ultrastructure of young and senescent rats, *J. Ultrastruct. Res.*, **42**, 201–220.
- Riva, A., Tandler, B., Lesnefsky, E., Conti, G., Loffredo, F., Vazquez, E., and Hoppel, C. (2006) Structure of cristae in cardiac mitochondria of aged rat, *Mech. Ageing Dev.*, **127**, 917–921.
- Williams, C.M., Barness, L.A., and Sawyer, W.H. (1943) The utilization of glycogen by flies during flight and some aspects of the physiological ageing of *Drosophila*, *Biol. Bull. (Woods Hole)*, **84**, 263–268.
- Sacktor, B., and Shimada, Y. (1972) Degenerative changes in the mitochondria of flight muscle from aging blowflies, *J. Cell Biol.*, **52**, 465–477.
- Бакеева Л.Е., Сапрунова В.Б., Пасюкова Е.Г., Рошина Н.В. (2007) Митоптоз в летательной мышце *Drosophila melanogaster*, *Докл. Акад. наук*, **413**, 1–3.
- Skulachev, V.P. (2009) Functions of mitochondria: from intracellular power stations to mediators of a senescence program, *Cell. Mol. Life Sci.*, **66**, 1785–1793.
- Walker, D.W., and Benzer, S. (2004) Mitochondrial «swirls» induced by oxygen stress and in the *Drosophila* mutant hyperswirl, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10290–10295.
- Скулачев В.П. (2007) Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «Мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы, *Биохимия*, **72**, 1572–1586.
- Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е., Черняк Б.В., Чертков В.А., Домнина Л.В., Иванова О.Ю., Изюмов Д.С., Хайлова Л.С., Клишин С.С., Коршунова Г.А., Лямзаев К.Г., Мунтян М.С., Непряхина О.К., Пашковская А.А., Плетюшкина О.Ю., Пустовидко А.В., Рогинский В.А., Рокитская Т.И., Рууге Э.К., Сапрунова В.Б., Северина И.И., Симонян Р.А., Скулачев И.В., Скулачев М.В., Сумбатян Н.В., Свириева И.В., Ташлицкий В.Н., Васильев Ю.М., Высоких М.Ю., Ягужинский Л.С., Замятин А.А., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro*, *Биохимия*, **73**, 1589–1606.
- Анисимов В.Н., Бакеева Л.Е., Егорин П.А., Филенко О.Ф., Исакова Е.Ф., Манских В.Н., Михельсон В.М., Пантелеева А.А., Пасюкова Е.Г., Пилипенко Д.И., Пискунова Т.С., Попович И.Г., Рошина Н.В., Рыбина О.Ю., Сапрунова В.Б., Самойлова Т.А., Семенченко А.В., Скулачев М.В., Спивак И.М., Цыбулько Е.А., Тындык М.Л., Высоких М.Ю., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 5. SkQ1 увеличивает продолжительность жизни и предотвращает развитие признаков старения, *Биохимия*, **73**, 1655–1670.
- Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Elichev, V.P., Filenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Korpin, V.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, I.I., Severina, I.I., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vysokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437–461.
- Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В., Исаев Н.К., Капелько В.И., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И.,

- Козловский С.В., Лакомкин В.Л., Левина С.В., Писаренко О.И., Плотников Е.Ю., Сапрунова В.Б., Серебрякова Л.И., Скулачев М.В., Стельмашук Е.В., Студнева И.М., Цкитишвили О.В., Васильева А.К., Викторов И.В., Зоров Д.Б., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 2. Терapiя некоторых старческих патологий, опосредованных активными формами кислорода (сердечной аритмии, инфаркта миокарда, ишемии почки и инсульта головного мозга), *Биохимия*, **73**, 1607–1621.
24. Шабалина И.Г., Колосова Н.Г., Гришанова А.Ю., Соловьева Н.А., Соловьев В.Н., Салганик Р.И. (1995) Активность окислительного фосфорилирования, F(0)F(1)-АТФазы и содержание цитохромов митохондрий печени крыс врожденным повышением способности радикалообразования, *Биохимия*, **60**, 2045–2052.
 25. Бакеева Л.Е., Вайс В.Б., Вангели И.М. (2013) Возраст-зависимые изменения ультраструктуры митохондрий мышечной ткани, *Биохимия*, **30**, 1–7.
 26. Колосова Н.Г., Лебедев П.А., Фурсова А.Ж., Мороскова Т.С., Гусаревич О.Г. (2003) Преждевременно стареющие крысы OXYS как модель сенильной катаракты человека, *Усп. геронтол.*, **12**, 143–148.
 27. Vays, V.V., Eldarov, S.M., Kolosova, N.G., and Bakeeva, L.E. (2014) Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure, *Aging*, **6**, 140–148.
 28. Сапрунова В.Б., Пилипенко Д.И., Алексеевский А.В., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г., Бакеева Л.Е. (2010) Динамика липофусциновых гранул при развитии макулодистрофии, зависимой от возраста, *Биохимия*, **75**, 158–168.
 29. Вайс В.Б., Вангели И.М., Бакеева Л.Е. (2014) Изменения ультраструктуры слезной железы крыс Вистар при старении, *Бюлл. Экспер. Биол. Мед.*, **157**, 235–240.
 30. Bourgeois, J.M., and Tarnopolsky, M.A. (2004) Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders, *Mitochondrion*, **4**, 441–452.
 31. Feldman, M.L., and Navaratnam, V. (1981) Ultrastructural changes in atrial myocardium of the ageing rat, *J. Anat.*, **133**, 7–17.
 32. Hubner, G., and Grantzow, R. (1983) Mitochondrial cardiomyopathy with involvement of skeletal muscles, *Virch. Arch. Pathol. Anat.*, **399**, 115–125.
 33. James, T.N., Terasaki, F., Pavlovich, E.R., and Vikhert, A.N. (1993) Apoptosis and pleomorphic micromitochondriosis in the sinus nodes surgically excised from five patients with the long QT syndrome, *J. Lab. Clin. Med.*, **122**, 309–323.
 34. Клембовский А.И., Сухоруков В.С. (1997) Митохондриальная недостаточность у детей, *Арх. патол.*, **59**, 3–7.
 35. Клембовский А.И. (2008) Роль митохондриальных расстройств в развитии заболеваний. Подходы к терапии, *Врач*, **5**, 21–25.
 36. Beregi, E., Regius, O., Huttli, T., and Gobl, Z. (1988) Age-related changes in the skeletal muscle cells, *Z. Gerontol.*, **21**, 83–86.
 37. Yasuda, K., Ishii, T., Suda, H., Akatsuka, A., Hartman, P.S., Goto, S., Miyazawa, M., and Ishii, N. (2006) Age-related changes of mitochondrial structure and function in *Caenorhabditis elegans*, *Mech. Ageing Dev.*, **127**, 763–770.
 38. Kawashima, M., Kawakita, T., Okada, N., Ogawa, Y., Murat, D., Nakamura, S., Nakashima, H., Shimmura, S., Shimmura, K., and Tsubota, K. (2010) Calorie restriction: a new therapeutic intervention for age related dry eye disease in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **397**, 724–728.
 39. Kawashima, M., and Tsubota, K. (2011) Effect of calorie restriction on change in lacrimal gland with age, *Cornea*, **30**, 29–33.
 40. Feher, J., Kovaks, I., Artico, M., Cavallotti, C., Papale, A., and Gabrieli, C.B. (2006) Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration, *Neurobiol. Aging*, **27**, 983–993.

AGE-RELATED CHANGES IN MITOCHONDRIAL ULTRASTRUCTURE. EFFECT OF SkQ1

L. E. Bakeeva

*M. V. Lomonosov Moscow State University, A. N. Belozersky
Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow 119991,
Russia; E-mail: bakeeva@belozersky.msu.ru*

Received July 7, 2015

For many years, researchers have tried to identify specific ultrastructure changes in mitochondria associated with aging. These studies have not led to clear results. This problem is again relevant in connection with the development of the mitochondrial theory of aging and the development of a new class of antioxidants – mitochondrial antioxidants. The goal of this review is to briefly discuss experimental results that, from our point of view, allow for the most objective view of age-related changes in mitochondrial ultrastructure.

Key words: aging, ultrastructure of mitochondria, age-related changes